

Untersuchungen zur Synthese
des tetracyclischen Ringsystems der Alkaloide
vom Ulein-Typ

1. Gutachter: Prof. H. Fritz

2. Gutachter: Prof. P. Rosenmund

Ordnung : Prof. W. Stierzel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Naturwissenschaften
vorgelegt beim
Fachbereich Chemie der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

von Hans-Ullrich Huth
aus Neuwürschnitz

Frankfurt am Main, im Februar 1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs zum Druck gekürzt.
Ein Exemplar der ungekürzten Arbeit liegt in der
Senckenbergischen Bibliothek der Universität vor.



INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Synthesemöglichkeiten für 1	2
3. Untersuchungen zur Synthese von 1 über ein bicyclisches Intermediat (vgl. 4)	3
4. Versuche zur Aufklärung des Ullmann-Charakters über 1,2,3,4-tetrahydrophthalide (vgl. 5)	4

1. Gutachter: Prof. H. Fritz

2. Gutachter: Prof. P. Rosenmund

Dekan : Prof. W. Sterzel

Tag der Promotion: 22. 5. 81

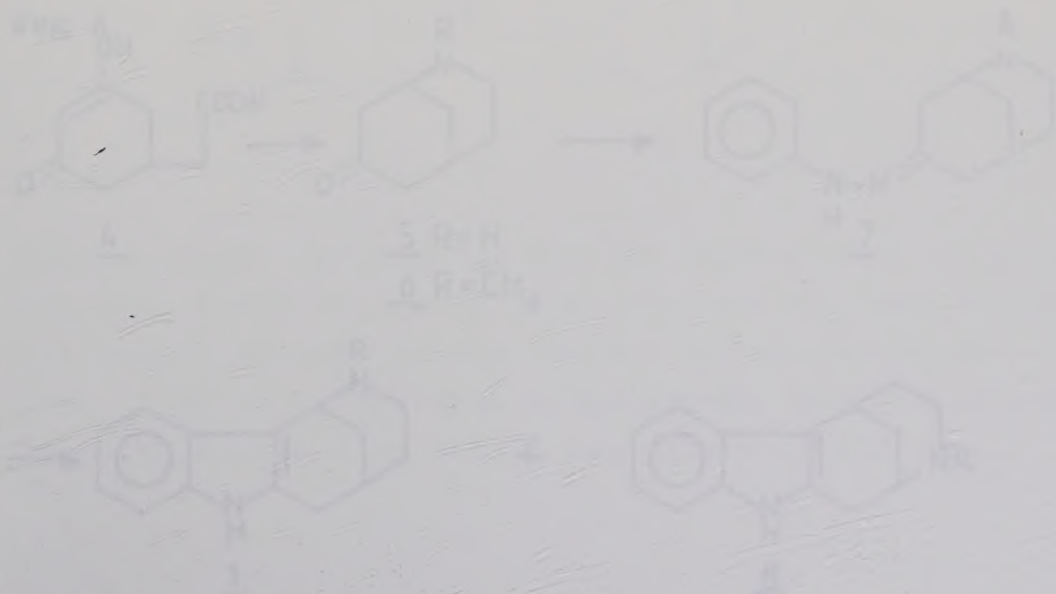
INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung und Problemstellung	1
2	Synthesemöglichkeiten für <u>1</u>	1
3	Untersuchungen zur Synthese von <u>1</u> über ein bicyclisches Aminoketon (Weg A)	3
4	Versuche zum Aufbau des Ulein-Gerüsts über 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole (Weg B)	4
5	Darstellung von 1,2,3,4,4a,9a-Hexahydrocarbazolen	10

Pharmakologisch sind Verbindungen von Ulein-Typ deshalb interessant, weil sie je nach substituierter Natur und Verteilung, bei Frösch, Narkose und Erbrechen eine Verlangsamung der Muskelbewegung, Lähmung oder Herzstillstand bewirken. Verschiedene Acetylcholin- oder Adrenalinagonisten werden durch diese Alkaloide unwirksam gesetzt⁵⁾.

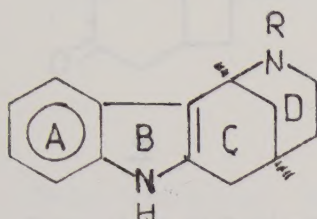
2 Synthesemöglichkeiten für 1

Als Ausgangsverbindung für die Darstellung von 1 hat sich [3,5-Diisopropylcyclohexyl]-essigsäure (2) als eine Verbindung, die schon 1950 von W. Theilacker und W. Lichte dargestellt worden ist⁶⁾, dabei sollten insbesondere zwei Wege untersucht werden:



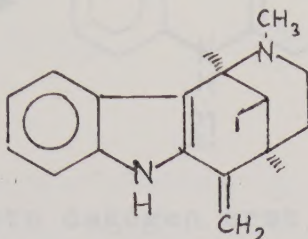
1 Einleitung und Problemstellung

Hauptaufgabe dieser Arbeit war die Darstellung des 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1H-1,5-methano-azocino[4,3-b]-indols (1), das als Grundgerüst in vielen Alkaloiden, wie z.B. Ulein (2) oder Stychnin (3), vorkommt ^{1),2),3),4)}.

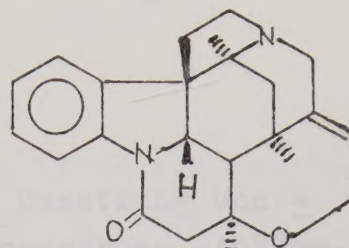


1a R = H

1b R = CH₃



2

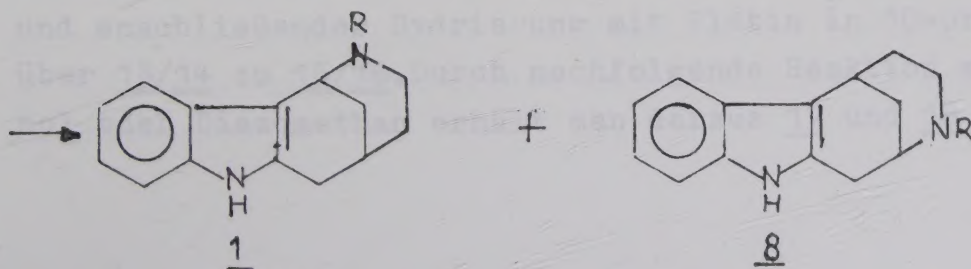
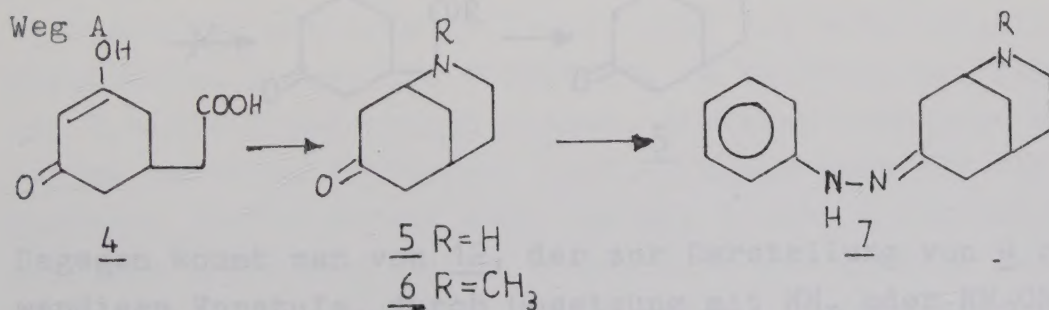


3

Pharmakologisch sind Verbindungen vom Ulein-Typ deshalb interessant, weil, sie je nach angewendeter Menge und Verabreichung, bei Frosch, Maus und Kaninchen eine Verlangsamung der Muskelbewegung, Lähmung oder Herzstillstand bewirken. Vorherige Acetylcholin- oder Adrenalingaben werden durch diese Alkaloide unwirksam gemacht ⁵⁾.

2 Synthesemöglichkeiten für 1

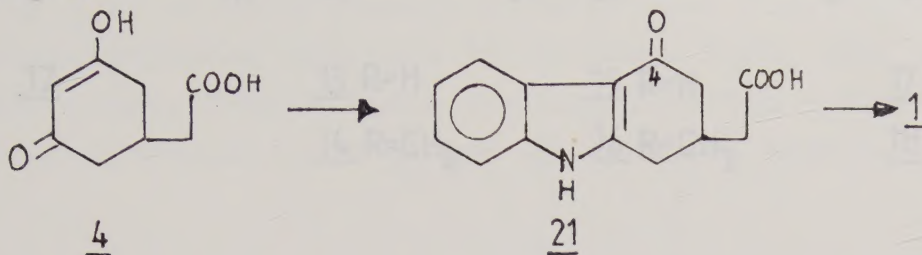
Als Ausgangsverbindung für die Darstellung von 1 bot sich [3,5-Dioxo-cyclohexyl]-essigsäure (4) an, eine Verbindung, die schon 1950 von W. Theilacker und W. Schmid dargestellt worden ist ⁶⁾. Dabei sollten insbesondere zwei Wege untersucht werden:



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Auf Weg A könnte man über das bicyclische Aminoketon 5 bzw. 6 zur gesuchten Verbindung 1 kommen, wobei mit 8 als Konkurrenzprodukt zu rechnen wäre.

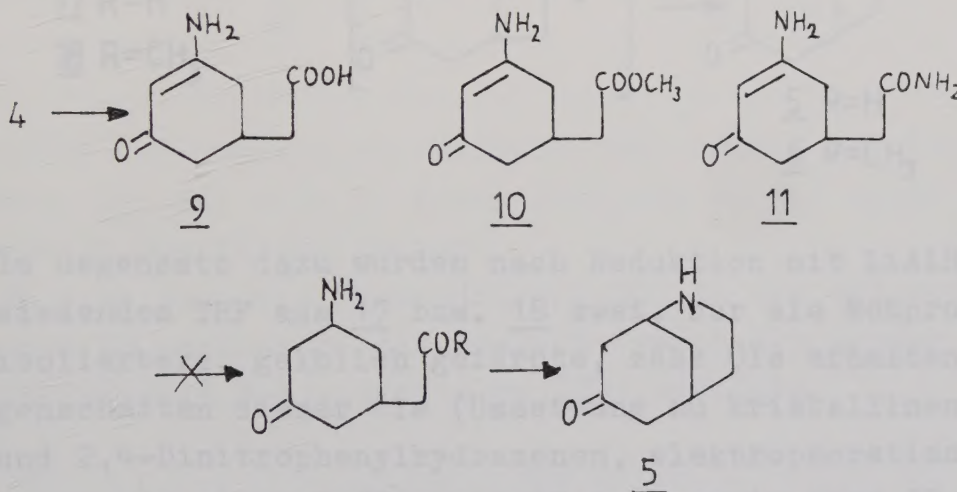
Weg B



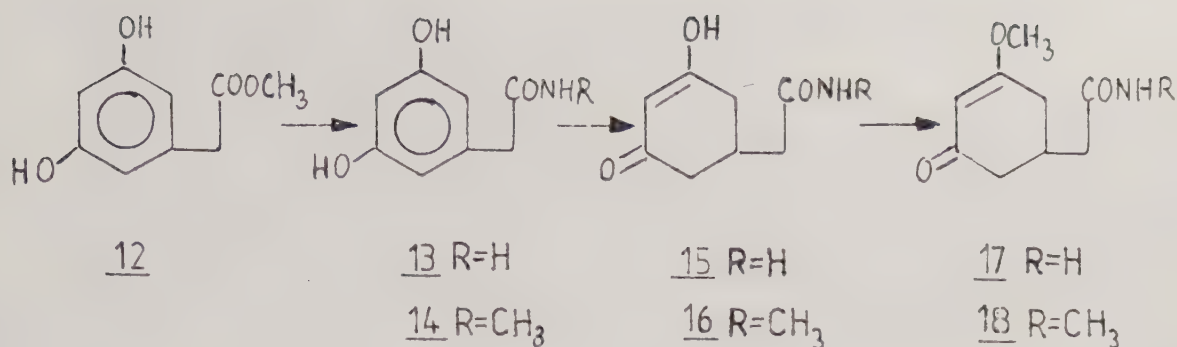
Der Weg B beinhaltet dagegen erst eine Umsetzung von 4 nach Fischer zum 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-Abkömmling 21, um dann den Ring D unter Einbau eines Stickstoffatoms in Stellung 4 zu schließen.

3 Untersuchungen zur Synthese von 1 über ein bicyclisches Aminoketon (Weg A)

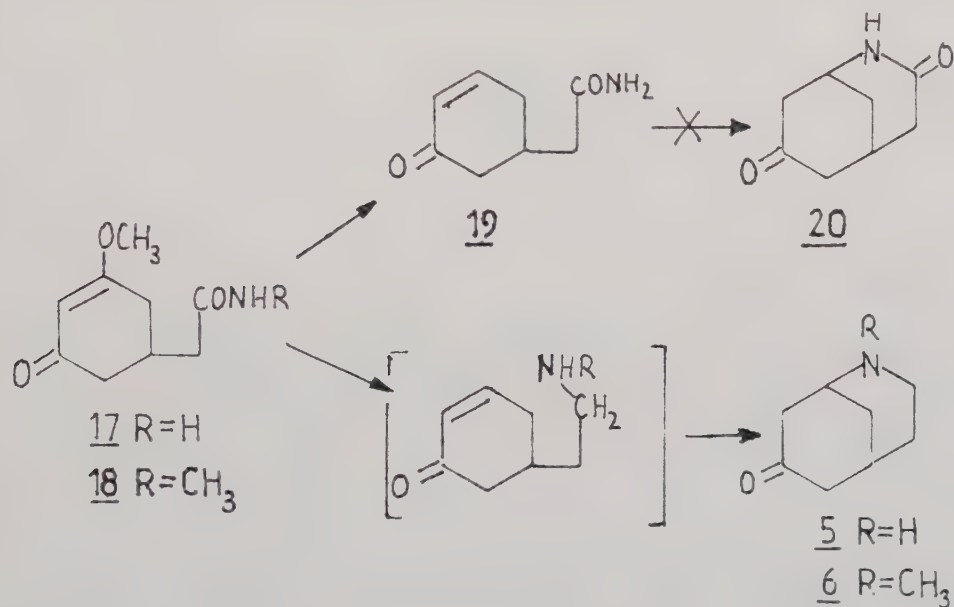
Die während meiner Diplomarbeit aus 4 hergestellten neuen Verbindungen 9, 10 und 11 erwiesen sich als sehr stabil gegenüber einer Hydrierung der Doppelbindung und konnten nicht in 5 überführt werden ⁷⁾.



Dagegen kommt man von 12, der zur Darstellung von 4 notwendigen Vorstufe, durch Umsetzung mit NH_3 oder NH_2CH_3 und anschließender Hydrierung mit Platin in 10-proz. NaOH über 13/14 zu 15/16. Durch nachfolgende Reaktion mit Methanol oder Diazomethan erhält man daraus 17 und 18.



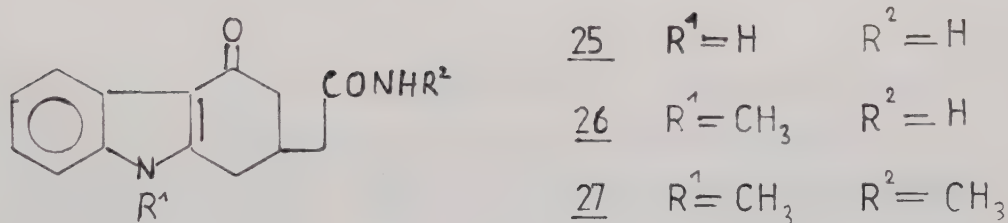
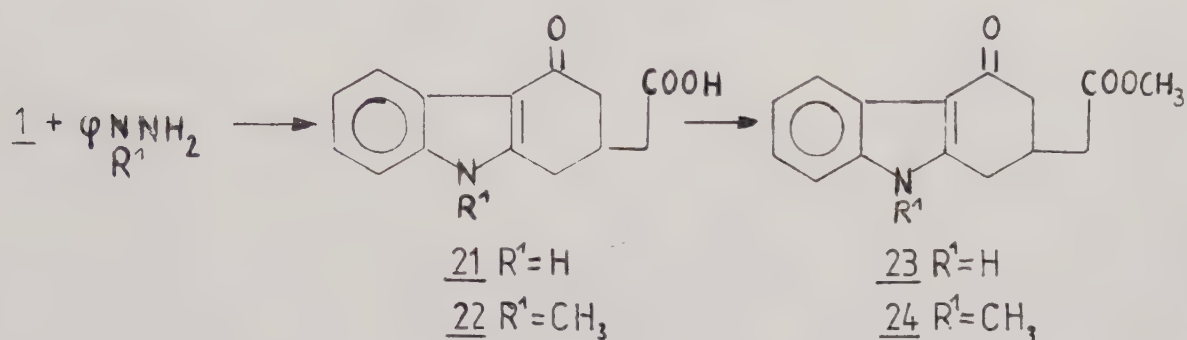
Beim Versuch, die Doppelbindung in 17 zu hydrieren, wurde nach Reaktion mit NaBH₄/CoCl₂ in Methanol 19 erhalten, das sich jedoch nicht zu 20 cyclisieren ließ.



Im Gegensatz dazu wurden nach Reduktion mit LiAlH₄ in siedendem THF aus 17 bzw. 18 zwei, nur als Rohprodukte isolierbare, gelblich gefärbte, zähe Öle erhalten. Die Eigenschaften dieser Öle (Umsetzung zu kristallinen Pikraten und 2,4-Dinitrophenylhydrazonen, elektrophoretische Wanderung in einem Puffer mit pH=1.9) sowie ihre IR- und UV-Spektren deuten darauf hin, daß sie 5 bzw. 6 als Hauptprodukte enthalten. Leider ließen sich die hieraus gewonnenen, ebenfalls nur roh erhältlichen, Phenylhydrazone nicht zu den gewünschten tetracyclischen Indolen 1a bzw. 1b umsetzen, so daß versucht wurde, auf Weg B zum Ziel zu kommen.

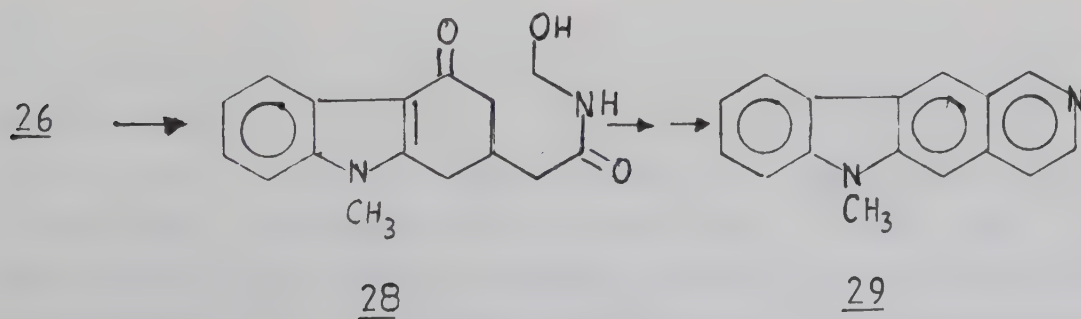
4 Versuche zum Aufbau des Ulein-Gerüsts über 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole (Weg B)

Nach anfänglichen Schwierigkeiten konnten durch Umsetzung von 4 mit α -Methylphenylhydrazin bzw. Phenylhydrazin und anschließender Reaktion in 37-proz. H_2SO_4 bzw. konz. HCl die neuen, kristallinen 2-substituierten 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole 21 und 22 erhalten werden.

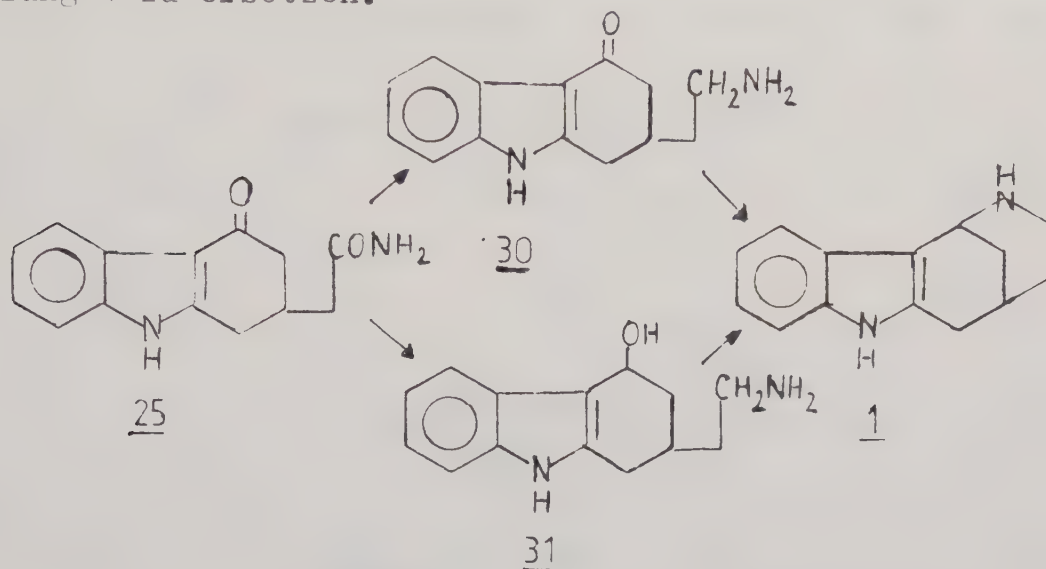


Durch Veresterung mit Methanol/ HCl erhält man daraus 23 bzw. 24, die sich in hoher Ausbeute in die Amide 25, 26 und 27 überführen lassen.

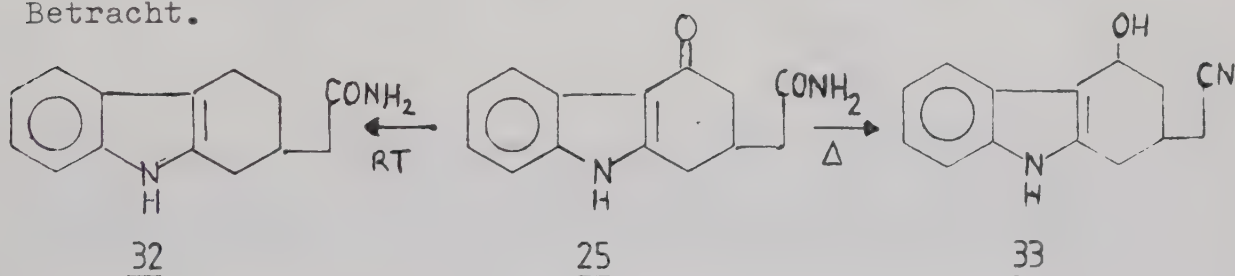
26 ließ sich mit Formaldehyd/ K_2CO_3 in das Hydroxymethylenamid 28 umwandeln, das möglicherweise den Zugang zu 6H-Pyrido[4,3-b]-carbazolen (29) eröffnet.



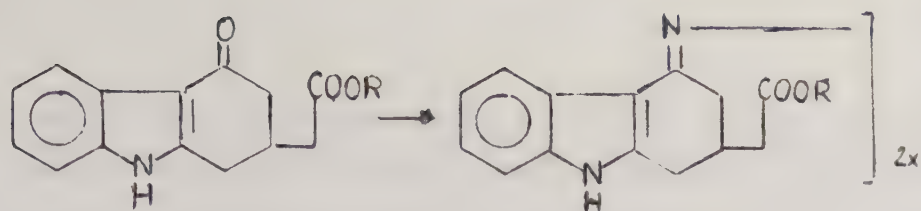
Um von einer der neuen 2-substituierten 4-Oxotetrahydrocarbazol-Verbindungen zu 1 zu kommen, sollte zunächst versucht werden, durch Reduktion von 25 zu 30 über ein Carbinolamin oder nach Reduktion zu 31 über eine intramolekulare Substitution der OH-Gruppe den Sauerstoff in Stellung 4 zu ersetzen.



Nachdem LiAlH_4 mit 25 nur uneinheitlich reagierte, ergab die Reduktion mit Diboran in THF, je nach Reaktionsbedingungen, entweder 32 oder 33. Da diese beiden Verbindungen jedoch nicht sehr stabil sind und nur in geringer Ausbeute entstehen, kamen sie als Vorstufen für 1 nicht in Betracht.



Eine weitere Möglichkeit bestand darin, 21 zu dem 4-Hydroxytetrahydrocarbazol 35 zu reduzieren, um die OH-Gruppe durch eine Aminogruppe nukleophil zu substituieren. 21 reagiert jedoch mit den unterschiedlichsten Reduktionsmitteln sehr uneinheitlich. So entsteht z.B. mit NaBH_4 als Hauptprodukt 34, das für weitere Umsetzungen unbrauchbar ist. 35 wird nur in geringer Ausbeute gebildet. Versuche an 4-Hydroxytetrahydrocarbazol zeigten, daß Tetrahydrocarb-

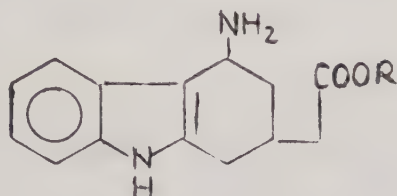


21 R=H

23 R=CH₃

43 R=H

44 R=CH₃

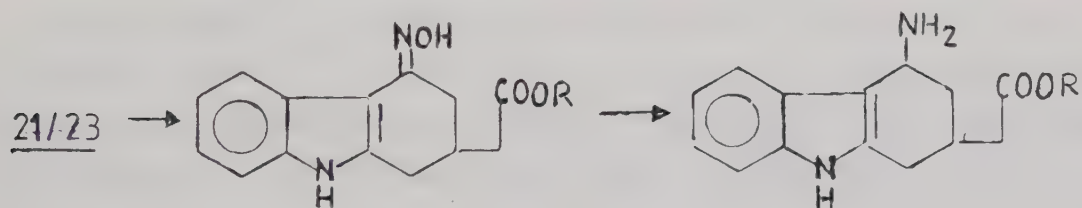


45 R=H

46 R=CH₃

Eine Hydrierung dieser Azine zu den Aminoverbindungen 45 oder 46 ließ sich jedoch nicht erreichen.

Die zweite Möglichkeit zur Einführung eines Stickstoffatoms in Position 4 bestand in der Überführung von 21 und 23 in die entsprechenden Oxime. Nach anschließender Reduktion zu 45/46, Lactamisierung und nochmaliger Reduktion könnte man zu 1 kommen.

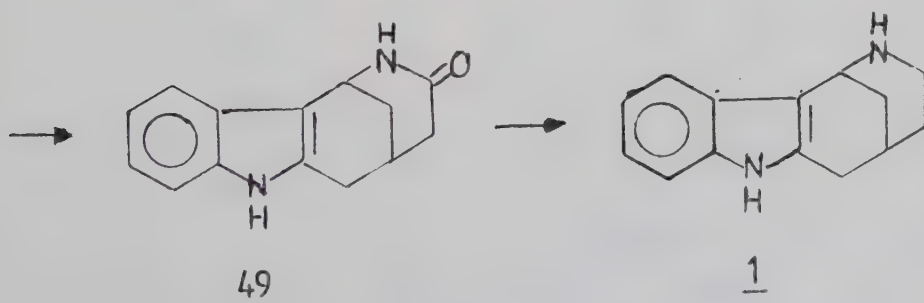


47 R=H

48 R=CH₃

45 R=H

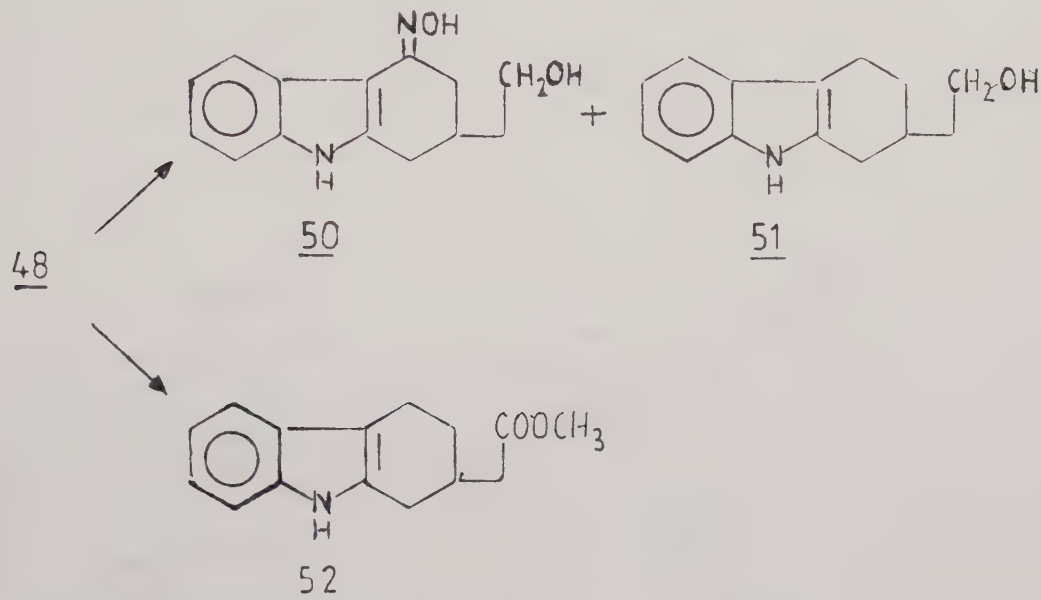
46 R=CH₃



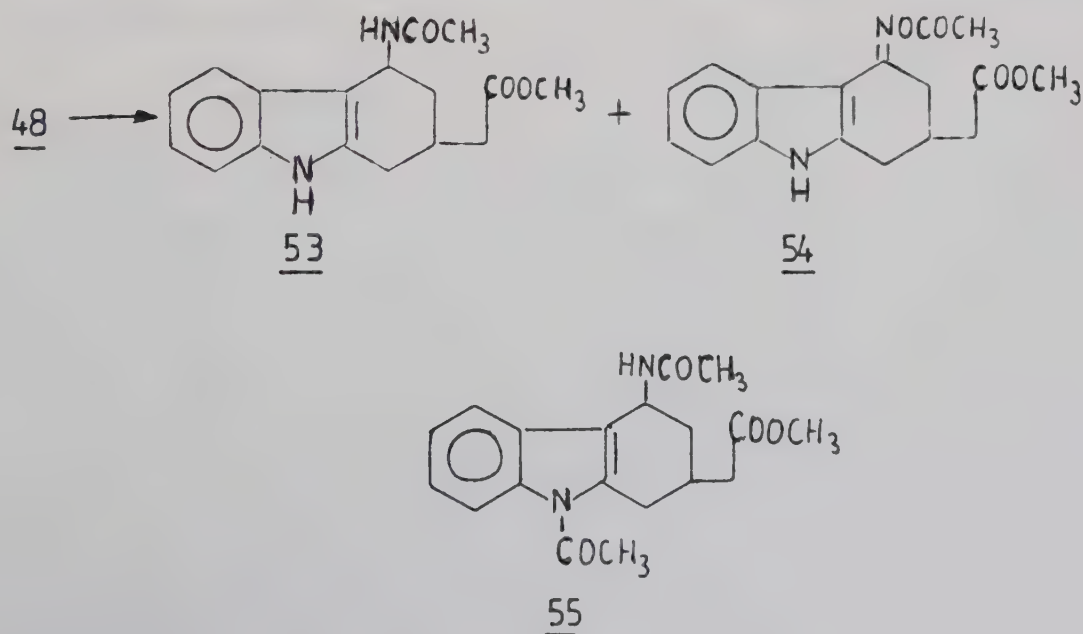
49

1

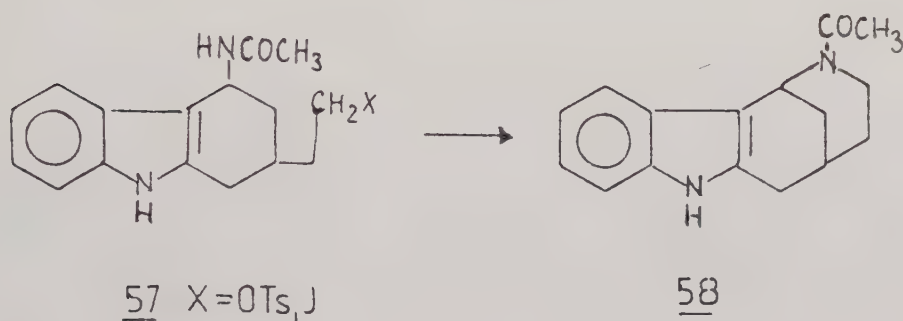
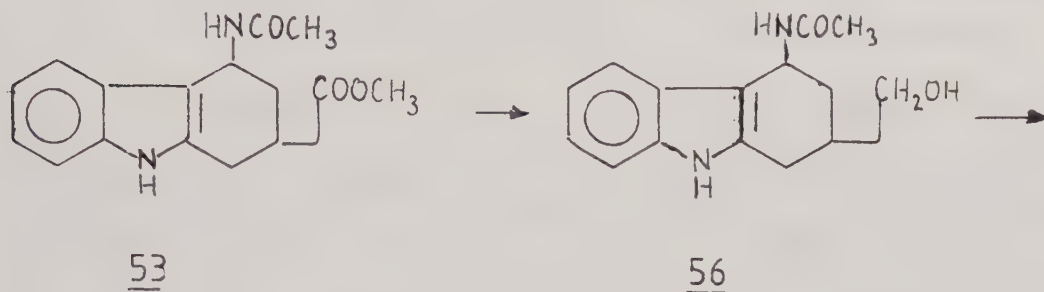
Die Darstellung der neuen Oxime 47 und 48 gelingt in hoher Ausbeute durch Umsetzung mit $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{CH}_3\text{COONa}$ in Methanol. Die Reduktion von 48 mit LiAlH_4 und B_2H_6 ergab jedoch nur 50 und 51, während man nach der Hydrierung mit Pt in Methanol nur 52 als stabiles Endprodukt erhält. Das möglicherweise auftretende Amin scheint instabil zu sein und wird vermutlich reaktiv desaminiert.



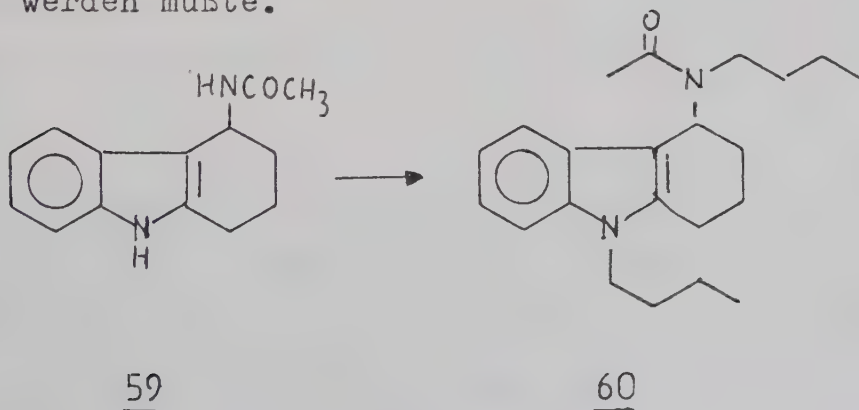
Dagegen läßt sich durch Hydrierung mit Platin in Essigsäureanhydrid ⁹⁾ unter Druck in guten Ausbeuten der stabile Acetylamino-Abkömmling 53 erhalten. Als Nebenprodukt entsteht immer 54 sowie bei höherer Temperatur auch 55.



Beim Versuch, 53 nach verschiedenen Methoden zu verseifen, treten jedoch nur blau gefärbte Zersetzungsprodukte auf. Eine Reduktion mit LiAlH_4 führt nur zu dem Alkohol 56, der auch bei der Reduktion von 53 mit NaBH_4 in Methanol/Wasser bei RT überraschenderweise in 72-proz. Ausbeute entsteht.

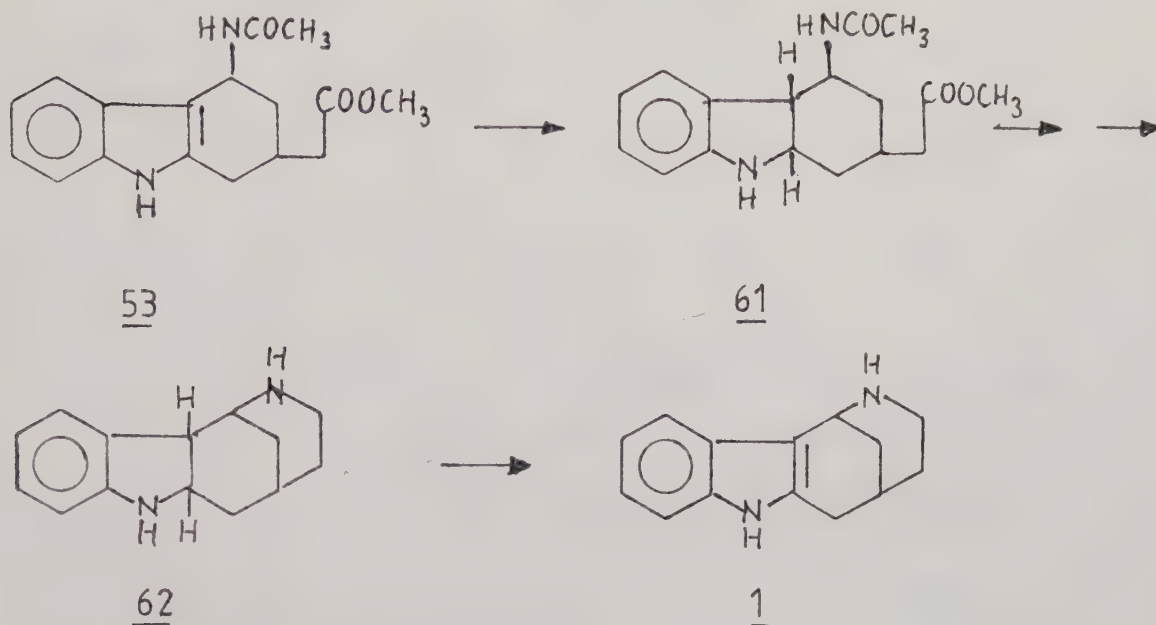


Obwohl sich 56 möglicherweise intramolekular alkylieren lassen sollte - so entsteht beispielsweise aus 59 mit n-Butylbromid/ NaOH /Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat¹⁰⁾ 60 - scheiterten alle Versuche, 56 mit Tosylchlorid oder Iodwasserstoffsäure zu 57 umzusetzen und damit zu aktivieren, so daß zur Darstellung von 1 ein neuer Weg beschritten werden mußte.

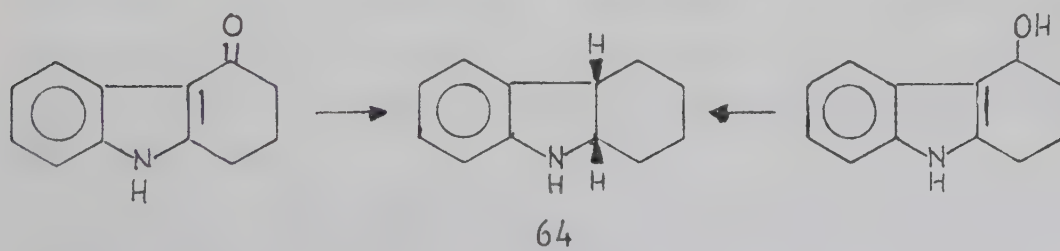


5 Darstellung von 1,2,3,4,4a,9a-Hexahydrocarbazolen

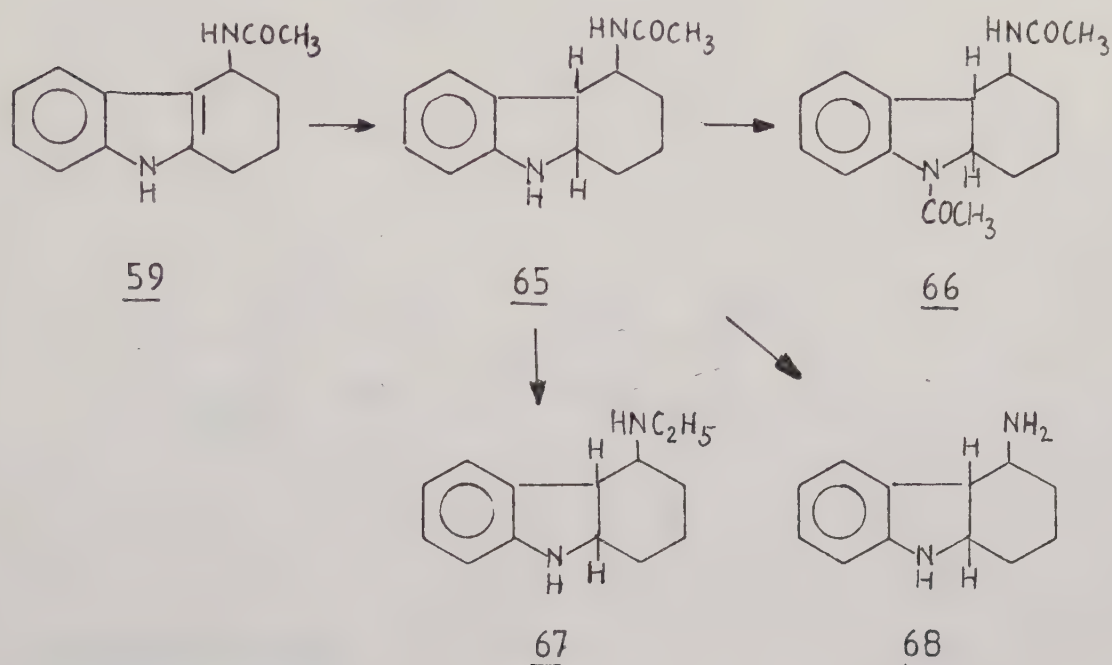
Um die Instabilität der 4-Aminotetrahydrocarbazol-Verbindungen zu beseitigen, die vermutlich durch die Indoldoppelbindung bedingt wird, sollte versucht werden, über eine Hydrierung zu stabileren Hexahydrocarbazolen zu kommen. Nach erfolgreichem Ringschluß müßte dann die Doppelbindung durch Dehydrierung wieder eingeführt werden.



Als Methode der Wahl bot sich dabei die unter milden Bedingungen ablaufende Reduktion mit Boran/Pyridin/HCl an¹¹⁾. Zunächst durchgeführte Versuche an nicht substituierten Tetrahydrocarbazolen zeigten, daß sich diese Reduktionsmethode erfolgreich auf unsere Verbindungen anwenden ließ. So läßt sich 4-Oxo- und 4-Hydroxy-tetrahydrocarbazol in das cis-Hexahydrocarbazol 64 überführen.

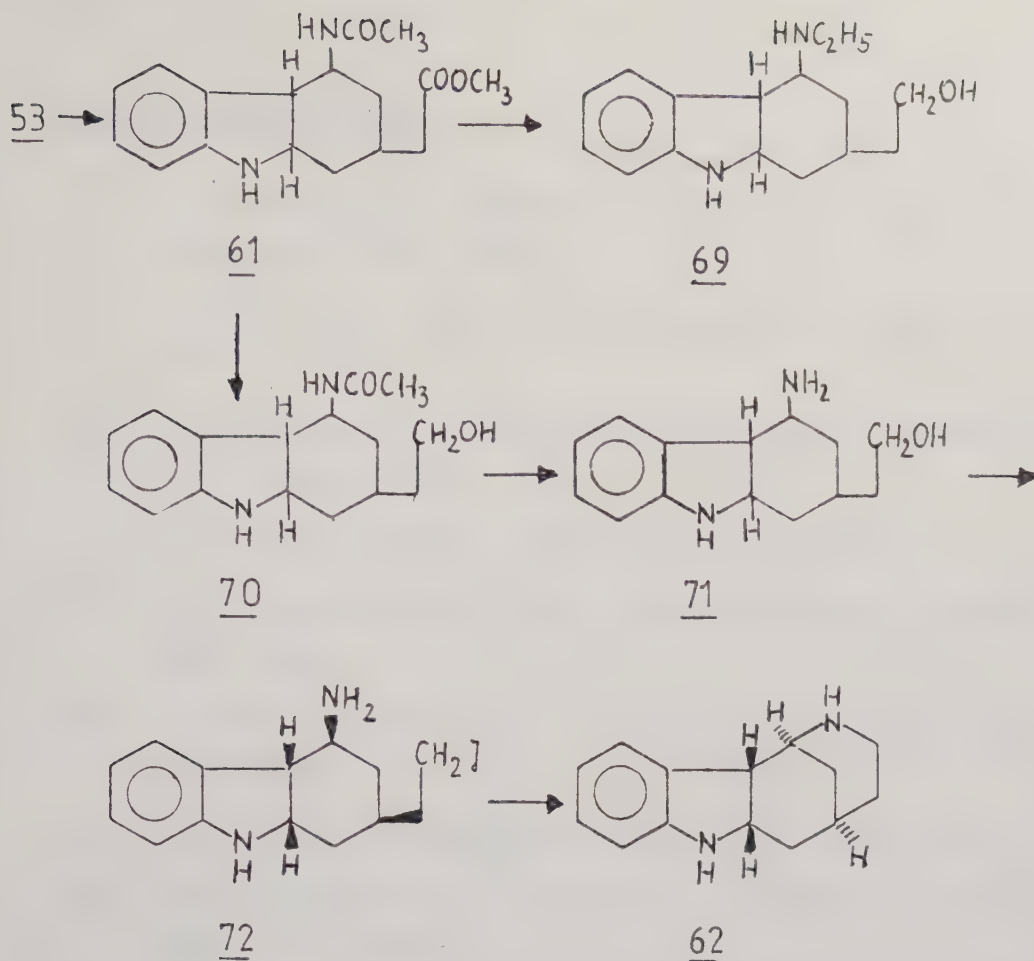


Aus 59 entsteht das neue, beständige Acetyl-amino-Hexahydrocarbazol 65, aus dem sich durch Acylierung mit Essigsäureanhydrid/Pyridin die Diacetylverbindung 66 erhalten läßt. 65 kann mit Diboran in das sek. Amin 67, durch Verseifung mit KOH/n-Propanol in das prim. Amin 68 - beide als Dihydrochloride charakterisiert - überführt werden.



Entsprechend konnte aus 53 mit Boran/Pyridin/HCl das neue Hexahydrocarbazol 61 erhalten werden, das sich mit Boran in 69, mit NaBH₄ oder Li(C₂H₅)₃BH in den Alkohol 70 überführen läßt. Durch Verseifung erhält man aus 70 das beständige Hydroxyamin 71 (was die Annahme über die Beständigkeit von Hexahydrocarbazol-Aminen bestätigt), das sich mit Iodwasserstoffsäure in das kristalline Aminoiodid-Dihydroiodid überführen läßt. Durch Entkopplung des ¹H-NMR-Spektrums von 72 konnte die Zuordnung aller aliphatischen Protonen geklärt werden. Danach handelt es sich bei 72 um cis-4a,9a-cis-2,4-Amino-ethyliodid-1,2,3,4,4a,9a-hexahydrocarbazol.

Vorversuche, das Aminoiodid im Alkalischen zu 62 zu cyclisieren, waren erfolgversprechend. So konnte aus wenigen mg 72-Dihydroiodid durch Umsetzung mit verd. NaOH in geringer Menge eine neue Substanz erhalten werden. Die Massenbestimmung des Molekularions spricht für die Summenformel C₁₄H₁₈N₂, die mit der Struktur von 62 in Einklang wäre.



6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Möglichkeit untersucht, von der [3,5-Dioxo-cyclohexyl]-essigsäure (4) auf zwei Wegen zum Ulein-Grundgerüst 1 zu gelangen. Auf Weg 1 konnten über eine Zahl neuer Verbindungen die Vorstufen für die notwendigen Fischer'schen Indolsynthesen, die Aminoketone 5 und 6 zwar dargestellt werden, die Cyclisierung der Phenylhydrazone zu 1 gelang indessen nicht. Obwohl auf Weg 2 mit dem Acetylamoester 59 eine Schlüsselverbindung erhalten wurde, konnte auf der Tetrahydrocarbazolstufe der Ring D nicht geschlossen werden. Ein entscheidender Durchbruch wurde durch die Darstellung der stabilen 4-Aminohexahydrocarbazole 61, 69, 70 und 71 sowie die stereoselektive Synthese von 72 erzielt. Arbeiten zur Überprüfung des Ringschlusses zu 62 und zur Dehydrierung von 62 zu 1 sind inzwischen in unserem Arbeitskreis von einem anderen Mitarbeiter aufgenommen worden.

Literaturverzeichnis

- 1) J. Schmutz, F. Hunziker und R. Hirt, *Helv. Chim. Acta* 40, 1189 (1957)
- 2) G. Büchi und E.W. Warnhoff, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 4433 (1959)
- 3) M. Shamma, J.A. Weiss und R.J. Shine, *Tetrahedron Lett.* 1967, 2489
- 4) R. Huisgen, *Angew. Chem.* 62, 527 (1950)
- 5) J.N. Banerjee und J.J. Lewis, *Nature (London)* 171, 802 (1953)
- 6) W. Theilacker und W. Schmid, *Liebigs Ann. Chem.* 570, 15 (1950)
- 7) H.U. Huth Diplomarbeit, Frankfurt/Main 1976
- 8) H.J. Teuber und D. Cornelius, *Liebigs Ann. Chem.* 671, 127 (1964)
- 9) T. Giersch Dissertation, Frankfurt/Main 1975
- 10) A. Koziara, S. Zawadzki und A. Zwierzak, *Synthesis* 1979, 527
- 11) J. Kikugawa, *J. Heterocycl. Chem.* 16, 1325 (1979)

Meine akademischen Lehrer waren:

R. Bass, F. Becker, H. Bock, H. tom Dieck,
A. Doiwa, T. Elze, H. Fritz, H. Hartmann,
K. Helfrich, K. Hensen, H. Kelm, H. Kessler,
K.H. König, W. Martienssen, H. Müser, G. Quinkert,
D. Rehm, G. Schneider, K. Stelzer.

Lebenslauf

Am 29.10.1951 wurde ich in Neuwürschnitz als erster Sohn des Juristen Johannes Huth und seiner Ehefrau Käte Huth, geb. Irmschler, geboren.

Ich habe einen jüngeren Bruder und eine jüngere Schwester, mein Glaubensbekenntnis ist evangelisch-lutherisch.

Nach unserer Flucht aus der Sowjetzone im Juni 1959 kamen wir zunächst in das Flüchtlingslager in Gießen, anschließend siedelten wir nach Langen, Kreis Offenbach, um. Mein Vater starb im September 1960.

Im September 1958 wurde ich in Neuwürschnitz eingeschult und besuchte die dortige Volksschule für ein Jahr. In Langen wurde ich im September 1959 in die zweite Klasse der Volksschule aufgenommen, die ich bis zum Ende der vierten Klasse im April 1962 besuchte. Danach wechselte ich in die fünfte Klasse des Dreieichgymnasiums in Langen um und beendete im Juni 1970 den Besuch des Gymnasiums mit bestandener Reifeprüfung.

Im Oktober 1970 nahm ich mein Chemiestudium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/M. auf und schloß im März 1976 das Studium mit bestandener Hauptdiplomprüfung und der Diplomarbeit über:

Reaktionen mit Cyclohexandionessigsäuren, ab.

Seit April 1976 war ich an der Doktorarbeit über das Thema: " Untersuchungen zur Synthese des tetracyclischen

Ringsystems der Alkaloide vom Ulein-Typ"

unter der Leitung von Prof. Dr. Helmut Fritz tätig, die ich im Dezember 1980 experimentell abgeschlossen habe.

